

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kadar MDA Plasma Darah

2.1.1 Definisi

Malondialdehid (MDA) adalah senyawa organik dengan formula $\text{CH}_2(\text{CHO})_2$, yang dihasilkan oleh peroksidasi lipid, dan adalah salah satu produk paling mutagenic dari peroksidasi lipid (Ayala, 2014). MDA merupakan salah satu marker yang menunjukkan adanya peningkatan radikal bebas dalam tubuh yang terbentuk akibat kerusakan oksidatif (Matsuzaki S et al, 2009). Peroksidasi lipid pada membran sel yang meliputi reaksi antara radikal bebas (radikal hidroksi) dengan PUFA menghasilkan produk akhir yaitu MDA. Produk aldehid yang bersifat toksik terhadap sel terdekomposisi oleh hidrogen peroksida yang kemudian menghasilkan aldehid utama, yaitu MDA (Putri DR, 2009)

Hingga saat ini MDA adalah penanda stres oksidatif yang merupakan hasil peroksidasi lipid in vivo yang paling stabil. MDA telah digunakan secara luas pada berbagai bidang sebagai penanda klinis peroksidasi lipid dan telah banyak berperan dalam menjelaskan peningkatan stres oksidatif pada sejumlah penyakit. MDA ditemukan di hampir semua cairan biologis, namun yang paling umum digunakan sebagai sampel penelitian adalah darah dan urin karena paling mudah

didapatkan, paling tidak invasif dan memberikan hasil yang sama akurat dari indeks stress oksidatif (Surya IGP, 2012).

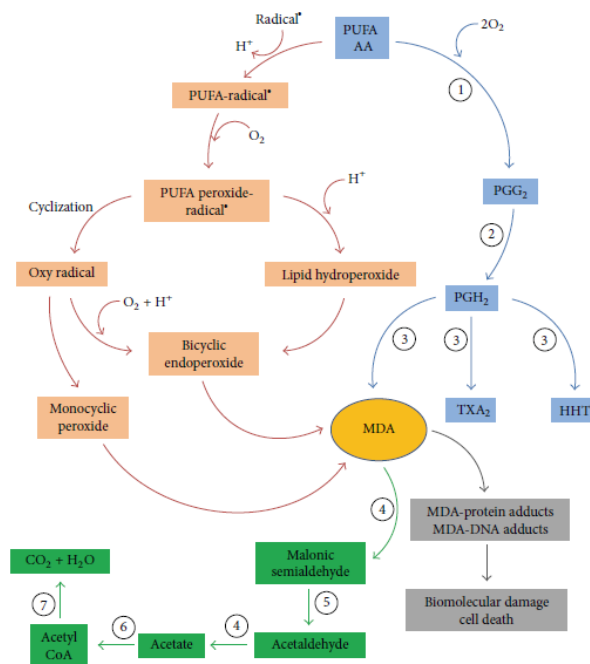
Keunggulan pengukuran MDA dibandingkan produk peroksidasi lipid yang lain adalah metode yang lebih murah dengan bahan yang lebih mudah didapat. MDA sangat cocok sebagai biomarker untuk stres oksidatif karena beberapa alasan yaitu : (1) Pembentukan MDA meningkat sesuai dengan stres oksidatif, (2) kadarnya dapat diukur secara akurat dengan berbagai metode yang telah tersedia, (3) bersifat stabil dalam sampel cairan tubuh yang diisolasi, (4) pengukurannya tidak dipengaruhi oleh variasi diurnal dan tidak dipengaruhi oleh kandungan lemak dalam diet, (5) merupakan produk spesifik dari peroksidasi lipid, (6) terdapat dalam jumlah yang dapat dideteksi pada semua jaringan tubuh dan cairan biologis sehingga memungkinkan untuk menentukan referensi interval (Surya IGP, 2012).

2.1.2 Peroksidasi lipid oleh ROS

Salah satu akibat dari tidak terkontrolnya stres oksidatif (tidak seimbang antara radikal bebas dan antioksidan) dapat merusak berbagai sel, jaringan dan organ yang disebabkan oleh adanya kerusakan oksidatif. Meningkatnya radikal bebas atau ROS (Reactive Oxygen Species) dapat menimbulkan kerusakan lipid secara langsung. Hidroxyl radikal (HO) dan hydroperoxyl (HO₂) merupakan komponen ROS yang dapat menyebabkan peroksidasi lipid. Hydroxyl radikal terbentuk saat terjadi reaksi redoks oleh reaksi fenton, dimana Fe²⁺ bereaksi dengan hidrogen peroksida (H₂O₂) yang menghasilkan reaksi

Haber-Weiss ketika superoxide bereaksi dengan FE^{3+} . Kerusakan lipid dan kondisi dyslipidemia juga berkontribusi dalam meningkatkan stress oksidatif. Sehingga adanya peroksidasi lipid dengan kondisi stress oksidatif menyebabkan terbentuknya malondialdehid (MDA) (Ayala A et al, 2014) .

Peroksidasi lipid adalah oksidasi radikal bebas dari asam lemak poliunsaturasi/*Polyunsaturated fatty acids* (PUFAs) seperti asam linoleic atau asam arakidonat. Mekanisme dasar dari peroksidasi lipid melibatkan oksidasi oleh oksigen molekuler (autoksidasi). Peroksidasi lipid akan terus berjalan hingga subtrat terkonsumsi atau terjadi terminasi. (Nam, 2011). Peroksidasi lipid terlibat pada berbagai status patologis seperti peradangan, aterosklerosis, penyakit neurodegenerative, dan kanker. Peroksidasi lipid terjadi karena stress oksidatif, dimana *Reactive Oxygen Species* (ROS) diduga sebagai penyebab utama gangguan makromolekul yang menyebabkan stress oksidatif. (Barrerra, 2012). Peroksidasi lipid menghasilkan produk utama yaitu lipid hidroperoksida (LOOH) dan produk sekunder yaitu MDA, propanal, heksanal, dan 4-hidroksinonenal. MDA telah digunakan secara luas sebagai biomarker dari peroksidasi lipid asam lemak omega-3 dan omega-6. MDA adalah produk akhir dihasilkan oleh dekomposisi dari asam arakidonat dan PUFAs lebih besar, melalui proses enzimatik dan non-enzimatik. (Ayala, 2014).



Gambar 2.1
Pembentukan dan metabolisme MDA

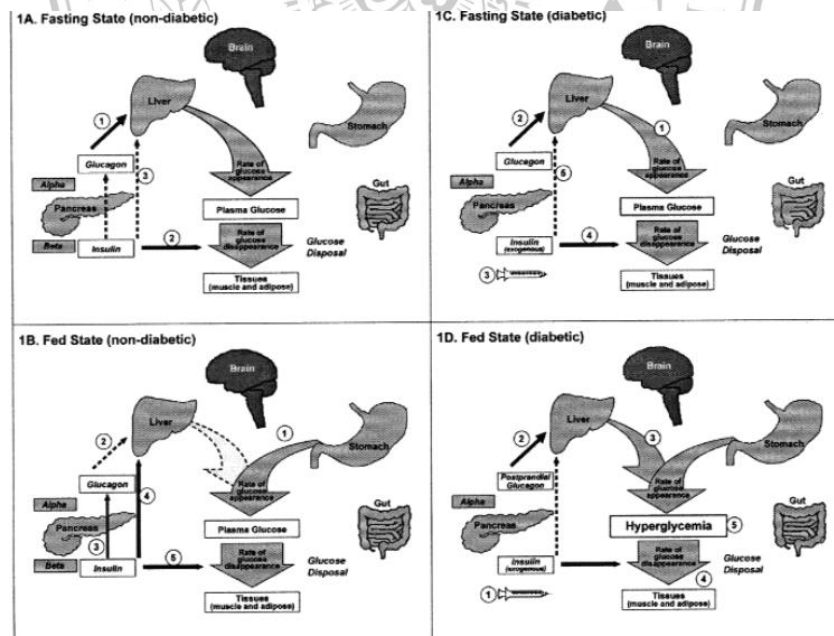
2.2 Hiperglikemia

2.2.1 Definisi

Hiperglikemia, ciri khas diabetes, telah dilaporkan bertanggung jawab atas peningkatan level radikal bebas dalam plasma (Mahreen et al., 2010). Hiperglikemia didefinisikan sebagai glukosa darah lebih dari 140 mg/dl (7,8 mmol/l). Hiperglikemia dilaporkan mempunyai prevalensi dari 38% hingga 40% di Amerika Serikat (Corsino, 2017). Hiperglikemia dapat terjadi oleh berbagai sebab seperti genetic, gaya hidup, dan aging yang membutuhkan suatu manajemen tergantung etiologi yang dapat berupa perubahan gaya hidup, pemberian insulin, medikamentosa, dan intervensi lainnya (Lee, 2017).

2.2.2 Patofisiologi Hiperglikemia

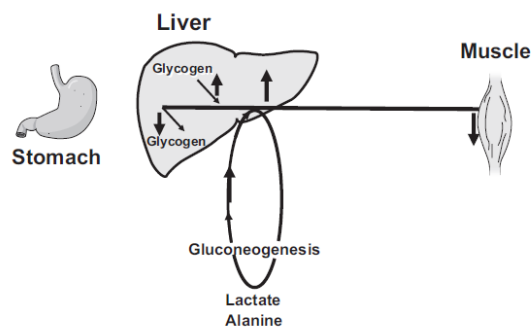
Konsentrasi glukosa plasma adalah hasil fungsi dari tingkat glukosa masuk ke sirkulasi, diseimbangkan tingkat pengeluaran dari sirkulasi. Glukosa berasal dari tiga sumber: penyerapan usus, glikogenolisis, dan gluconeogenesis. Penentu utama seberapa cepat glukosa tampak di sirkulasi adalah tingkat pengosongan lambung, sumber lain berupa proses hepatic yaitu glikogenolisis dan gluconeogenesis yang dikendalikan oleh hormone glucagon. Glikogenolisis adalah mekanisme utama produksi glukosa dalam keadaan puasa. (Aronoff, 2004). Pada penderita hiperglikemia terdapat ketidakseimbangan produksi glukosa (contoh, produksi glukosa hepatic saat puasa), dan intake glukosa (contoh, melalui makanan) dibandingkan dengan uptake glukosa yang distimulasi insulin di jaringan target, terutama otot skeletal (Lee, 2017).



Gambar 2.1.
Metabolisme glukosa (Aronoff, 2004)

Pada penderita Diabetes tipe 1 terjadi kerusakan autoimun sel beta pancreas oleh sel T CD4+ dan CD8+, serta makrofag yang menginfiltrasi islet pancreas. Berbagai macam sebab genetic dan lingkungan berkontribusi terhadap aktivasi proses autoimun tersebut (Gillespie, 2006). Terjadi interaksi antara sel B dan sel T yang berujung pembentukan autoantibodi. Sel B teraktivasi akan berinteraksi dengan sel T CD4+ dan CD8+, dan juga sel dendritik/*dendritic cells* (DC). Presentasi antigen oleh sel B dan DC akan mendorong aktivasi sel T spesifik sel- β . Selebihnya, paparan dari sel B terhadap autoantigen sel- β , memicu produksi autoantibodi yang menarget ke islet pancreas. Autoantibodi ini dapat sebagai biomarker penyakit yang asimtomatik. (Katsarou et al, 2017)

Pada penderita diabetes tipe 2, terdapat peningkatan glukosa endogen yang gagal untuk tersupresi setelah makan, dimana ditemukan suatu penurunan uptake glukosa-diinduksi-insulin. Hal tersebut berujung ke penurunan sintesis glikogen hepatic karena penurunan uptake glukosa ekstraseluler, diduga karena aktivasi tidak adekuat dari glucokinase. Tingkat gluconeogenesis dan glikogenolisis meningkat saat awal diabetes. (Rizza, 2010)



Gambar 2.2
Perubahan metabolisme glukosa pada penderita diabetes tipe 2 (Rizza, 2010)

2.2.3 Stres Oksidatif pada Hiperglikemia

Kondisi hiperglikemia menyebabkan autooksidasi glukosa, glikasi protein dan aktivasi jalur metabolisme poliol yang selanjutnya akan mempercepat pembentukan ROS (reactive oxygen species). Pembentukan ROS tersebut dapat meningkatkan modifikasi lipid, DNA, dan protein pada berbagai jaringan. Modifikasi molekuler di berbagai jaringan mengakibatkan ketidakseimbangan antara antioksidan protektif (pertahanan antioksidan) dan peningkatan produksi radikal bebas. Hal ini merupakan awal kerusakan oksidatif yang dikenal sebagai stress oksidatif (Setiawan dan Suhartono, 2005). Keadaan hiperglikemia kronis dapat menyebabkan terjadinya glucose toxicity yang meningkatkan terbentuknya ROS dengan berbagai cara antara lain:

1. Oksidasi glukosa dalam proses glikolisis akan menghasilkan superoxide radical (O_2^-), yang merupakan jenis dari ROS
2. Glukosa yang berlebih akan mengalami reduksi menjadi polyalcohol sorbitol yang reaksinya dapat menurunkan glutathione, yaitu enzim antioksidan alami tubuh untuk melawan radikal bebas.
3. Aktivasi jalur pembentukan advanced glycation end products (AGEs), glukosa yang berlebih akan berikatan dengan asam amino bebas yang akan membentuk AGEs. AGEs akan berikatan dengan reseptornya di berbagai jaringan yang dapat menghasilkan ROS.
4. Kelebihan glukosa akan menyebabkan aktivasi jalur heksosamin, di mana glukosa berlebih akan diubah menjadi fructose-6-phosphatase dan

acetilglucosamine yang dapat mensistesi glikoprotein. Proses ini juga dapat menghasilkan H_2O_2 yang merupakan jenis dari ROS.

5. Hiperglikemi dalam sel akan meningkatkan sintesis molekul diasil gliserol yang merupakan kofaktor penting pada aktivasi protein kinaseC (PKC), yang akan meningkatkan NAD(P)H oxydased pada membran sel yang mengkatalis terbentuknya radical superoxyde. Meningkatnya ROS pada kondisi hiperglikemia akan menyebabkan berbagai kerusakan termasuk pada sel β pancreas sehingga dapat menurunkan produksi insulin (Campos, 2012).

2.2.4 Hubungan Hiperglikemia dengan MDA

Penderita diabetes sering disertai dengan peningkatan produksi dari radikal bebas atau perlindungan antioksidan yang terganggu menghasilkan stress oksidatif, yang juga berkontribusi terhadap perkembangan diabetes dan komplikasinya. OS dipicu oleh Reactive oxygen species (ROS), dihasilkan oleh hiperglikemia. (Manohar, 2013). Hiperglikemia ditemukan meningkatkan produksi ROS saat reperfusi, ditandai oleh peningkatan produk peroksidasi lipid (MDA) (Yang, 2009). MDA juga ditemukan meningkat pada penelitian oleh Pieme (2017) pada pasien diabetes dengan komplikasi dan tanpa komplikasi dibandingkan kelompok control, dimana mencerminkan meningkatnya peroksidasi lipid sebagai konsekuensi stress oksidatif. Oksidasi glukosa dan penghasilan radikal bebas diduga menyebabkan peningkatan MDA.

2.3 Streptozotocin (STZ)

2.3.1 Definisi dan sifat kimia

Streptozotocin ($C_8H_{15}N_3O_7$) adalah suatu antibiotic yang dihasilkan oleh *Streptomyces Achromogenes*. Streptozocin digunakan sebagai agen antineoplastic dan memicu diabetes pada hewan. Streptozocin adalah antibiotic golongan aminoglukosida yang mempunyai kelompok nistrosamino, yang dapat sebagai donor NO, dimana NO adalah molekul *messenger* yang terlibat pada banyak proses fisiologis dan patologis di tubuh. Streptozocin mempunyai empat sifat biologis yang penting, yaitu sifat antibiotic, sitotoksik sel-beta, onkolitik, dan juga onkogenik. Produk ini utamanya digunakan untuk penanganan tumor pankreas, dan tatalaksana insulinoma maligna. Penggunaan STZ sekarang sebagian besar berkisar sebagai obat penelitian diabetes karena toksisitas spesifiknya pada sel-beta pancreas, yang disebabkan karena STZ dapat ditranspor oleh transporter glukosa GLUT 2 ke dalam sel dan menyebabkan alkilasi DNA yang berujung ke nekrosis sel beta. (Goud, 2015)

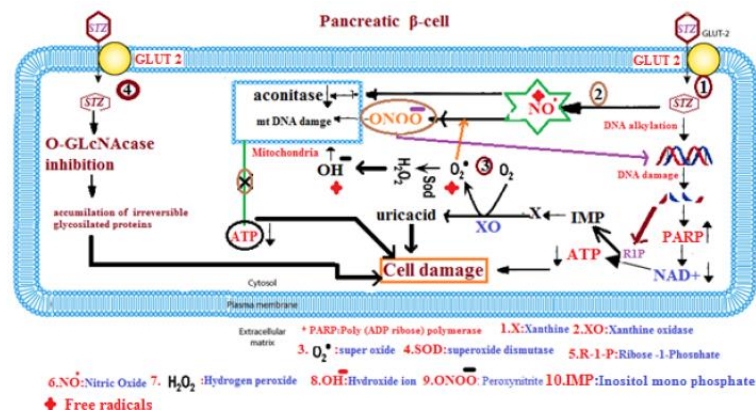
2.3.2 Pengaruh Streptozotocin terhadap MDA

Streptozotocin dapat memicu stress oksidatif dengan meningkatkan malonaldehid tetapi menurunkan enzim antioksidan seperti katalase, glutathione peroksidase, dan superoksida dismutase. STZ juga menghasilkan asam urat sebagai produk akhir degradasi ATP oleh xanthine oksidase dari hypoxanthine. Reaksi ini menghasilkan ROS seperti radikal superoksida dan hidroksil berasal dari dismutase H_2O_2 saat metabolisme hypoxanthine. Hidrogen peroksida menghasilkan radikal bebas seperti I^{2-} dan OH^- (Eleazu,

2013). Stress oksidatif yang meningkat akan menyebabkan kerusakan organ karena kerusakan oksidatif. Oksidan atau radikal bebas akan menyerang Lipid, terutama PUFAs (Polyunsaturated Fatty Acids) dimana terjadi abstraksi hydrogen dari suatu karbon, menghasilkan radikal peroksidasi lipid dan hidroksiperoksida. Malondialdehid (MDA) adalah salah satu produk sekunder peroksidasi lipid yang paling mutagenik. MDA dihasilkan oleh dekomposisi asam arakidonat dan PUFAs besar, melalui proses enzimatik atau nonenzimatik. (Ayala, 2014).

2.3.3 Mekanisme STZ dalam memicu diabetes

Streptozotocin berfungsi sebagai agen diabetogenik natural yang memicu diabetes permanen pada model hewan dengan cara merusak sel beta pancreas yang menghambat produksi insulin. Toksisitas sel beta disebabkan oleh Carbamoylasi protein, alkilasi DNA, keluarnya radikal bebas (ROS dan RNS) dan inhibisi O-GlcNAcse (Goud, 2015). Produksi insulin sel beta terganggu oleh metilasi DNA melalui pembentukan ion karbonium (CH_3^+), menghasilkan provokasi enzim nukleair poli ADP-ribosa sintetase (PARP), maka menghasilkan penurunan NAD^+ dan ATP (Eleazu, 2013). Radikal bebas dihasilkan saat dekomposisi dan metabolisme STZ menurunkan aktivitas enzim mitokondrial dan menghambat O-GlcNAcse a (glukosida hidrolase) menyebabkan turunnya tingkat energi dari sel dan menghambat fungsi biologis dari protein sel islet. Proses diatas dipicu oleh STZ menghasilkan nekrosis sel-beta pancreas dan menghasilkan diabetes mellitus eksperimental pada model hewan laboratorium (Goud, 2015).



Gambar 2.4
Mekanisme STZ dalam memicu diabetes

2.4 Mengkudu

2.4.1 Taksonomi

Taksonomi mengkudu menurut Nelson (2006):

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Sub divisi	: Angiospermae
Kelas	: Eudikotilae
Ordo	: Gentianales
Famili	: Rubiceae
Genus	: <i>Morinda</i>
Spesies	: <i>M. citrifolia</i>



Gambar 2.3
Tumbuhan Mengkudu

Morinda atau tanaman noni memiliki 80 species yang 60 diantaranya tidak dapat dikonsumsi karena memiliki kandungan racun. Berdasarkan penelitian oleh beberapa ahli, salah satunya adalah Dr. Scott Gerson

mengatakan species *morinda Citrifolia* yang tumbuh di kepulauan French Plinesia (Tahiti) memiliki nutrisi 20% lebih tinggi dibanding jenis lain yang tumbuh di daerah manapun. *Morinda citrifolia* juga ditemukan terdapat banyak senyawa bioaktif yang terbukti dapat meningkatkan kesehatan (*enhance health*) (Sayuti K dan Yenrina R, 2015)

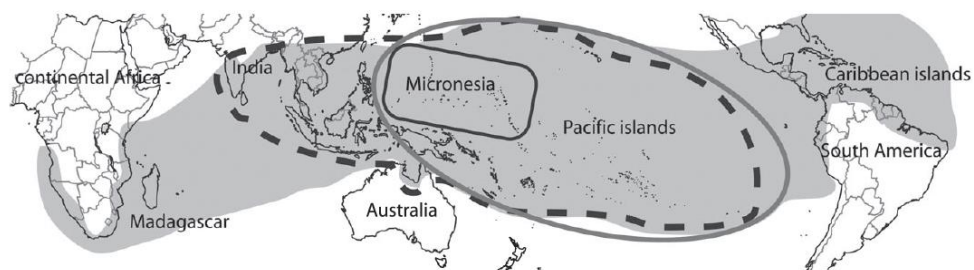
2.4.2 Morfologi

Mengkudu adalah suatu pohon berdaun hijau atau semak-semak dengan tinggi 3-10 m saat dewasa. Tumbuhan ini terkadang disokong oleh tumbuhan lain seperti Liana. Terdapat banyak variasi tentang bentuk tumbuhan secara keseluruhan, ukuran buah, ukuran daun dan morfologinya, rasa, bau dari buah yang matang, dan jumlah biji per buah. (Nelson, 2006). Bunga dari mengkudu adalah bunga sempurna dengan pedunkula panjang 10-30 mm, calyx dengan pinggir yang terpotong. Corolla putih dengan 5 lobus, tabung berwarna hijau keputihan, dan panjang 7-9 mm. Lobus panjang sekitar 7 mm. pada satu bonggol tumbuh lebih dari 90 mahkota berwarna putih, berbentuk tabung seperti terompet yang tumbuh secara bertahap 1-3 mahkota bunga setiap 3 hari. Daun berbentuk membranosa, elliptic ke elliptic-oval, panjang 20-45 cm, lebar 7-25 cm dan glabrous. Buah mengkudu berwarna kekuningan, terlihat gemuk, dengan panjang 5-10 cm, dan dengan diameter sekitar 3-4 cm. Buah terasa lunak dan memancarkan bau tidak enak saat matang. Bibit mengkudu mempunyai ruang udara yang berbeda-beda dan dapat tetap segar bahkan setelah mengambang di air selama beberapa bulan (Nelson, 2006)

Mengkudu berkembang biak melalui biji. Bentuk biji mengkudu adalah pipih lonjong berwarna hitam kecoklatan dan kulitnya tidak teratur. Dalam satu buah terdapat banyak biji. Buah mengkudu sendiri memiliki warna hijau yang semakin tua akan semakin menguning. Tanda buah telah matang yaitu buah berwarna putih menguning transparan, berdaging lunak berair dan berbau busuk. (Djauhariya E, 2006)

2.4.3 Penyebaran

Morinda citrifolia mempunyai penyebaran pantropical, keberadaannya di Afrika masih kontroversial. Mengkudu sering tumbuh di sepanjang pinggir pantai; walau demikian juga dapat tumbuh subur pada berbagai macam habitat: dataran rendah aliran lava, pesisir dengan batuan, kolam dengan garam, lapangan rumput, dataran rendah, jurang dan tebing. Distribusi ini disebabkan oleh penyebaran efisien bibitnya, yang dapat ditransport melalui hanyutan samudera. Biji masih tetap segar setelah mengambang di air laut untuk beberapa bulan. *M. citrifolia* varian *citrifolia*



Gambar 2.4
Distribusi Pantropik mengkudu
tampak terbatas di Mikronesia. (Razafimandimbison, 2010)

2.4.4 Buah Mengkudu

Buah mengkudu berbentuk oval dengan panjang 3-10 cm, dan lebar 3-6 cm, tampak sedikit berkerut, semi-transulesn, dan berkisar dari warna hijau ke kuning, hampir putih saat dipetik, buah yang matang mempunyai aroma mirip asam butirik kuat, dimana rasanya pahit. Banyak pit berbentuk segitiga yang keras berwarna merah-coklat ditemukan, setiapnya mengandung empat biji (~3,5 mm) Buah mengkudu mempunyai kemampuan anti-oksidan, dimana dihasilkan oleh etanol dan etil asetat, dimana etil asetat menghambat oksidasi lipid, menghasilkan pengaruh serupa a-tokoferl dan toluene hiroksi butilasi murni. Buah mengkudu juga mempunyai kemampuan menurunkan radikal anion superoksida 2,8 kali lipat dibandingkan vitamin C (Nor *et al*, 2014).

Buah Mengkudu mengandung berbagai macam zat fitokimia, seperti glikosida asam lemak dalam bentuk dua rantai pendek, dan alkohol yang terikat ke gula terdiri dari tiga glukosa. Karena strukturnya, buah mengkudu kurang bersifat ampifilik, dan mungkin menyebabkan rasa seperti sabun dari buah yang matang. Buah mengkudu mengandung banyak irioid, seperti asperuloside, asam asperulosidik dan deasetilasperulosidik. Aroma seperti keju dari buah yang matang disebabkan oleh komponen volatile seperti asam oktanoik dan heksanoik, dan 3-metil-3-buten-1-ol. (Potterat, 2007).

2.4.5 Manfaat Mengkudu

Buah mengkudu (*Morinda citrifolia L.*) adalah tanaman yang memiliki berbagai efek di antaranya sebagai antioksidan, antitrombolitik, analgesik, anti inflamasi dan aktifitas *xanthine oxidase* inhibitor yang bermanfaat untuk kesehatan manusia (Ayanblu *et al*, 2011).

Buah mengkudu memiliki keunikan dibandingkan buah lainnya yang diklasifikasikan menjadi dua jenis, yaitu *Food Plant* (tanaman buah) dan *Medicinal Plant* (tanaman kesehatan). *Food plant* (tanaman buah) merupakan tanaman yang memiliki zat fitokimia yang berguna untuk mempertahankan kesehatan tubuh. Berbagai zat fitokimia yang terkandung di dalamnya yang paling utama dan berperan penting adalah flavonoids dan carotenoids. (Sayuti K dan Yenrina R, 2015)

Buah mengkudu merupakan tanaman obat yang memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi yang berfungsi melindungi tubuh dari peroksidasi lipid dan radikal bebas. Pada uji invitro ekstrak buah mengkudu menunjukkan proses inhibisi peroksidasi lipid dan radikal anion superoksida tergantung pada jumlah dosis. Dibandingkan dengan antioksidan lainnya seperti vitamin C, pupuk biji anggur dan piknogenol, mengkudu memiliki aktivitas mengurangi radikal anion superoksida yang lebih tinggi. Berdasarkan sebuah penelitian, didapatkan aktivitas inhibisi radikal anion superoksida ekstrak buah mengkudu 2,8 kali vitamin C, 1,4 kali piknogenol dan 1,1 kali bubuk biji anggur. Salah satu kandungan fitokimia yang berperan sebagai antioksidan pada buah mengkudu adalah Flavonoid (Sayuti K dan Yenrina R, 2015). Flavonoid mendonasikan atom hidrogen alkoholik pada radikal bebas sehingga karena hal itulah flavonoid disebut sebagai inhibitor radikal bebas yang poten.

Tabel 2.2 Kandungan Nutrisi dalam 100 gram Buah Mengkudu

No.	Jenis Nutrisi	Jumlah
-----	---------------	--------

1.	Kalori (kal)	167
2.	Vitamin A (IU)	395,83
3.	Vitamin C (mg)	175
4.	Niasin (mg)	2,50
5.	Tiamin (mg)	0,70
6.	Riboflavin (mg)	0,33
7.	Besi (mg)	9,17
8.	Kalsium (mg)	325
9.	Natrium (mg)	335
10.	Kalium (mg)	1,12
11.	Protein (g)	0,75
12.	Lemak (g)	1,50
13.	Karbohidrat (g)	51,67
14.	Flavonoid (mg)	254

(analispangan.com, 2016)

2.4.5.1 Vitamin A

Untuk pertumbuhan dan perkembangan tubuh sangat diperlukan vitamin A untuk fungsi sistem imun dan proses penglihatan. Adapun aktivitas vitamin A beta – karoten adalah 1 ½ retinol, sedangkan aktivitas vitamin A alfa karoten dan alfa – kriptosantin masing – masing adalah 1/24 retinol.

(*Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, 2000*).

Fungsi betakaroten adalah sebagai prekursor vitamin A yang secara enzimatik berubah menjadi retinol, zat aktif vitamin A dalam tubuh. Dilaporkan konsumsi vitamin A yang cukup dalam jangka waktu beberapa tahun, di dalam hati akan tertimbun cadangan vitamin A yang dapat

memenuhi kebutuhan sampai sekitar tiga bulan tanpa konsumsi vitamin A dari makanan (Sayuti K dan Yenrina R, 2015).

Menurut Astawan dan Kasih (2008), beta – karoten mempunyai kemampuan sebagai antioksidan yang dapat berperan penting dalam menstabilkan radikal berinti karbon, sehingga mengurangi resiko terjadinya kanker. Salah satu keunikan sifat antioksidan betakaroten adalah efektif pada konsentrasi rendah oksigen, sehingga dapat melengkapi sifat antioksidan vitamin E yang efektif pada konsentrasi tinggi oksigen. Beta-karoten juga dapat meningkatkan komunitas antarsel didalam tubuh sehingga dapat meningkatkan daya tahan tubuh. Kandungan beta – karoten pada bahan pangan alami dapat mengurangi resiko terjadinya *stroke*. Hal tersebut disebabkan oleh aktifitas beta karoten yang dapat mencegah terjadinya plak atau timbunan kolesterol di dalam pembuluh darah.

2.4.5.2. Vitamin C

Salah satu contoh antioksidan alami yaitu vitamin C. Vitamin C (*Ascorbic Acid*) terdapat dalam seluruh jaringan hidup dan dapat mempengaruhi reaksi oksidasi – reduksi dalam jaringan tersebut.

Vitamin C atau L – asam askorbat merupakan antioksidan yang larut dalam air (aqueous antioxidant). Senyawa ini merupakan bagian dari sistem pertahanan tubuh terhadap senyawa oksigen reaktif dalam plasma dan sel. Dalam keadaan murni, vitamin C berbentuk kristal putih dengan berat molekul 176,13 dan rumus molekul $C_6H_8O_6$. Vitamin C memiliki struktur

yang mirip dengan struktur monosakarida, tetapi mengandung gugus enadiol (Sayuti K dan Yenrina R, 2015).

Asam askorbat merupakan antioksidan larut air. Asam askorbat menangkap secara efektif sekaligus O_2^* (anion superoksida) dan 1 O_2 (singlet oksigen). Asam askorbat dapat memutus reaksi radikal yang dihasilkan melalui lipid peroksidasi. Pada konsentrasi rendah, asam ini bereaksi secara langsung pada fase cair dengan radikal peroksil LOO^* lalu berubah menjadi askorbil sedikit reaktif. Pada konsentrasi tinggi, asam ini tidak bereaksi. Asam askorbat mempunyai peranan penting dalam perlindungan DNA pada sperma.

Vitamin C (asam askorbat) merupakan antioksidan alami yang mudah dan murah bila dikonsumsi dari alam. Vitamin C sebagai antioksidan berfungsi untuk mengikat O_2 sehingga tidak mendukung reaksi oksidasi (oxygen scavenger).

Vitamin C merupakan salah satu antioksidan sekunder dan memiliki cara kerja yang sama dengan vitamin E, yaitu menangkap radikal bebas dan mencegah terjadinya reaksi berantai (Sayuti K dan Yenrina R, 2015).

2.4.5.3. Flavonoid

Flavonoid memberikan kontribusi pada aktivitas antioksidannya secara in vitro dengan cara flavonoid mengikat (kelasi) ion-ion metal seperti Fe dan Cu. Ion – ion metal seperti Cu dan Fe ini, dapat mengkatalisis reaksi yang akhirnya memproduksi radikal bebas. Flavonoid merupakan pembersih radikal bebas yang efektif secara in vitro. Tetapi walaupun mengonsumsi

flavonoid dalam jumlah tinggi, konsentrasi flavonoid dalam plasma dan intraseluler manusia hanya sekitar 100 – 1000 kali lebih rendah dibandingkan dengan konsentrasi antioksidan lain seperti asam askorbat (vitamin C). Sebagian besar Fe dan Cu terikat dengan protein pada organisme hidup, mengakibatkan membatasinya untuk ikut dalam reaksi pembentukan radikal bebas. Walaupun flavonoid mempunyai kemampuan untuk mengikat ion – ion metal, akan tetapi tidak diketahui senyawa flavonoid ini dapat berfungsi sebagai pengikat ion metal pada kondisi normal.

Karotenoid adalah pigmen alami dari hasil sintesis tanaman, algae, dan bakteri fotosintetik. Adapun molekul berwarna tersebut adalah merupakan sumber warna kuning, merah dan oranye bermacam-macam tanaman. Dalam tanaman, karotenoid memiliki fungsi antioksidan sebagai inaktivasi singlet oksigen, suatu oksidan yang terbentuk selama fotosintesis. Pada proses dalam membersihkan singlet oksigen, karoten mengabsorpsi kelebihan energi dari singlet oksigen dan kemudian melepaskannya sebagai panas. Karotenoid diperlukan dalam mempertahankan jaringan tanaman karena singlet oksigen dapat terbentuk selama fotosintesis.

Adapun peranan antioksidan β – karoten dalam sel imun di antaranya adalah β – karoten dapat menghambat fagosit dari kerusakan oksidatif, meningkatkan respon proliferasi limfosit T dan B, menstimulasi efektor fungsi sel T (Sayuti K dan Yenrina R, 2015). Beta karoten yang dikonsumsi bersamaan dengan vitamin C dan vitamin E berdasarkan penelitian terbukti dapat meningkatkan kemampuan antioksidan apabila dibandingkan

dengan mengonsumsi beta karoten secara tunggal. Beta karoten yang bereaksi dengan radikal bebas akan menyebabkan radikal bebas menjadi stabil dan menyebabkan karotenoid menjadi stabil. Adanya vitamin C dapat membantu menstabilkan radikal bebas beta karoten. Vitamin C yang telah berubah menjadi radikal selanjutnya distabilkan oleh antioksidan alami tubuh yaitu glutathione (Astawan M, 2008).

2.4.5.4 Alkaloid

Alkaloid pada umumnya adalah senyawa bersifat basa yang mengandung satu atau lebih atom nitrogen, biasanya dalam gabungan, sebagai bagian dari sistem siklik. Golongan senyawa ini banyak yang mempunyai aktivitas fisiologi yang menonjol, jadi digunakan secara luas dalam bidang pengobatan. Alkaloid biasanya tidak berwarna sering sekali bersifat optis aktif, kebanyakan berbentuk kristal tetapi hanya sedikit yang berupa cairan pada suhu kamar. Alkaloid dalam tumbuhan biasanya terdapat pada daun, akar, kulit kayu dan buah (Khairunnisa NA, 2017).

Alkaloid dapat dibedakan dari sebagian besar komponen tumbuhan lain berdasarkan sifat dasarnya dan biasanya terdapat dalam tumbuhan sebagai garam dengan berbagai asam organik. Garam ini merupakan senyawa padat berbentuk kristal tak berwarna, meskipun ada juga yang berwarna, contohnya berberina dan serpentine berwarna kuning. Alkaloid bebas tidak larut dalam air tetapi dalam pelarut organik, sebaliknya alkaloid dalam bentuk garam larut dalam air tetapi tidak larut dalam pelarut organik.

2.4.5.6 Saponin

Saponin adalah glikosida triterpenoid dan sterol. Saponin mula-mula diberi nama demikian karena sifatnya menyerupai sabun (bahasa Latin sapon berarti sabun). Saponin merupakan senyawa aktif permukaan yang kuat, yang menimbulkan busa jika dikocok dalam air dan pada konsentrasi yang rendah sering menimbulkan hemolisis sel darah merah, dalam larutan yang sangat encer saponin sangat beracun untuk ikan. Beberapa saponin bekerja sebagai antimikroba. Saponin merupakan senyawa berasa pahit dan mengakibatkan iritasi terhadap selaput lender (Khairunnisa NA, 2017)..

2.4.5.7 Steroid/ Triterpenoid

Steroid adalah triterpen yang kerangka dasarnya sistem cincin siklopentana perhidrofenantren. Senyawa steroid dahulu dianggap sebagai senyawa satwa, yaitu sebagai hormon kelamin, asam empedu dan lain-lain. Salah satu estrogen hewan adalah esteron. Triterpenoid adalah senyawa yang kerangka karbonnya berasal dari enam satuan isoprene dan secara biosintetis diturunkan dari hidrokarbon C₃₀ asiklik, yaitu skualen. Senyawa ini berstruktur siklik yang relatif rumit, kebanyakan berupa alkohol, aldehida atau asam karboksilat. Mereka berupa senyawa tanpa warna, berbentuk kristal, seringkali bertitik leleh tinggi dan aktif optik. Triterpenoid dapat dibagi atas 4 golongan senyawa, yaitu triterpen sebenarnya, steroid, saponin dan glikosida jantung (Khairunnisa NA, 2017).

2.4.5.8 Tanin

Tanin adalah kelompok polifenol yang larut dalam air dengan berat molekul antara 500 – 3000 g/mol. Berwarna putih kekuningan sampai coklat

terang tergantung sumber tanin tersebut (Ismarani, 2012). Kondisi larutan basa, beberapa turunan tanin dapat mengabsorpsi oksigen contohnya katekin. Tanin terdapat luas dalam tumbuhan berpembuluh, dalam angiospermae terdapat khusus dalam jaringan kayu. Senyawa tanin dapat bereaksi dengan protein membentuk kopolimer mantap yang tak larut dalam air. Pada kenyatannya, sebagian besar tumbuhan yang banyak bertanin dihindari oleh hewan pemakan tumbuhan karena rasanya yang sepat. Secara kimia terdapat dua jenis tanin yaitu tanin terkondensasi dan tanin terhidrolisis (Khairunnisa NA, 2017).

2.4.6 Pengaruh Ekstrak Buah Mengkudu terhadap kadar MDA

Buah mengkudu oleh berbagai penelitian mempunyai pengaruh antioksidan, dimana Kamiya et al. menunjukkan bahwa ekstrak methanol dan etil-asetat dari buah mengkudu menghambat oksidasi LDL yang dipicu temaga. (Kamiya, 2004) Wang et al. menunjukkan inhibisi substansi oksidan yang dihasilkan oleh hidroperoksida lipid atau radikal anion superoksida. (Wang, 2013).

Buah mengkudu telah ditemukan menurunkan peroksidasi lipid yang alhasil, dimana produksi lipid yang menurun dapat menurunkan kadar produk sekundernya, yaitu MDA.